

Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Dan Rosenberg
Micen Vet, Créteil



Avant-Propos



Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

- Remerciements
- Contexte :
 - ✓ Acquisition d'expérience
 - ✓ Recherche clinique vétérinaire
- Enthousiasme-précautions :

Importance de la pertinence modèle canin / syndrome de Cushing humain

Modernité endocrinologie comparée ?



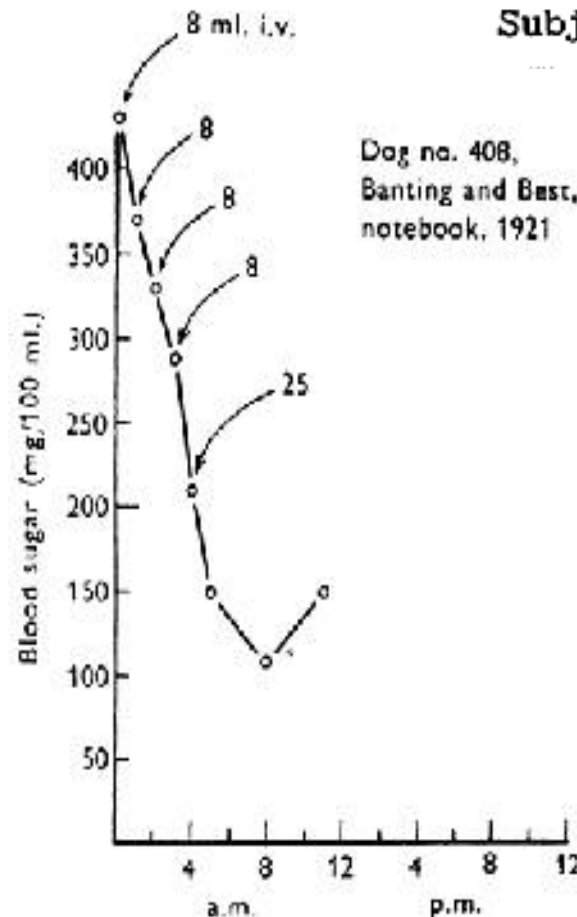
Aspects comparés du syndrome deushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

UNIVERSITY OF TORONTO
PHYSIOLOGICAL JOURNAL CLUB

Nov. 14th - 4 o'clock - Room 17

Speakers - Dr. Banting
Mr. Best

Subject - Pancreatic Diabetes



Modernité endocrinologie comparée ?



spects comparés du syndrome deushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Published October 1, 1916

SPONTANEOUS DIABETES IN A DOG.

By EDWARD B. KRUMBHAR, M.D.

(From the John Herr Musser Department of Research Medicine of the University of Pennsylvania, Philadelphia.)

PLATE 41.
PLATE 41.

(Received for publication, June 21, 1916.)
(Received for publication, June 21, 1916.)

Spontaneous diabetes occurring in the dog or other lower mammal is of interest on account of its rarity; and when associated with pancreatic lesions, it becomes a valuable link between the experimental diabetes of dogs and the spontaneous diabetes of man. While some pathologists believe that it occurs frequently in overfed, pet dogs, numerous published records of diabetes in animals are not readily found.

Modernité endocrinologie comparée ?



Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Le syndrome de Cushing canin est-il un modèle spontané de syndrome de Cushing humain ?
Qu'est-ce qu'un bon modèle animal spontané de dysendocrinie humaine ?



spects comparés du syndrome deushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien



Vet Clin Small Anim 37 (2007) 1023–1032

VETERINARY CLINICS

SMALL ANIMAL PRACTICE

Comparative Oncology Today

Melissa C. Paoloni, DVM, Chand Khanna, DVM, PhD*

Comparative Oncology Program, National Cancer Institute, National Institutes of Health, 37 Convent Drive, Room 2144, Bethesda, MD 20892, USA

Comparative Endocrinology

INTEGRATES NATURALLY OCCURRING CANCER MODELS IN THE STUDY OF CANCER BIOLOGY AND THERAPY

Cancer in Companion Animals

- ◆ 70 Million Companion Dogs in the US
- ◆ 1-6 million pet dogs diagnosed with cancer each year
- ◆ Pet owners seek advanced care for their pets

Attributes

- ◆ Spontaneously Occurring
- ◆ Strong Genetic Similarities to Humans
- ◆ Immune Competent
- ◆ Relevant Tumor Histologies and Genetics
- ◆ Compressed Progression Times
- ◆ Tumor Heterogeneity



Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

- Estimation fréquence
- Expression clinique et explorations fonctionnelles diagnostiques
- Formes décrites et modalités de phénotypage
- Un exemple d'« Aller-Retour »
Syndrome de Cushing humain-canin



Aspects comparés du syndrome deushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Estimation fréquence

Expression clinique / tests diagnostiques

Formes décrites / Phénotypage

Un exemple d'AR homme – chien

- Estimation fréquence
- Expression clinique et explorations fonctionnelles diagnostiques
- Formes décrites et modalités de phénotypage
- Un exemple d'« Aller-Retour » Syndrome de Cushing humain-canin



spects comparés du syndrome
ushing chez l'homme, le chien
le cheval... le chien

Estimation fréquence

*Expression
clinique / tests
diagnostiques*

*Formes décrites,
Phénotypage*

*Un exemple d'AR
homme - chien*



- Prévalence inconnue

**Twee nieuwe gevallen van Hypophysaire
Stoornissen bij den Hond**

door

Prof. Dr. A. Verstraete en Prof. Dr. J. Thoonen

*Bestuurder van het laboratorium voor
genetiek en zichtenleer*

*Bestuurder van het laboratorium voor
pathologische anatomie*

van de Faculteit der Rijksuniversiteit te Gent.

Vlaams Diergeneesk Tijdschr 1939; 8:304-14

- Prédispositions raciales

- ✓ Caniches

- ✓ Teckels

L'intuition d'Harvey Cushing...



pects comparés du syndrome d'
ushing chez l'homme, le chien e
le cheval... le chien



<http://www.med.yale.edu/library/historical/cushing/hopkins.html>

THE PITUITARY BODY AND ITS DISORDERS

CLINICAL STATES
PRODUCED BY DISORDERS OF THE
HYPOPHYSIS CEREBRI

POLYGLANDULAR SYNDROME—CASE ALVI 221

It will thus be seen that we may perchance be on the way toward the recognition of the consequences of *hyperadrenalism*. Heretofore the only recognizable clinical state associated with primary adrenal disease has been the syndrome of Addison, and the grouping of these cases may possibly add one more to the series of clinical conditions related to primary maladies of the ductless glands.

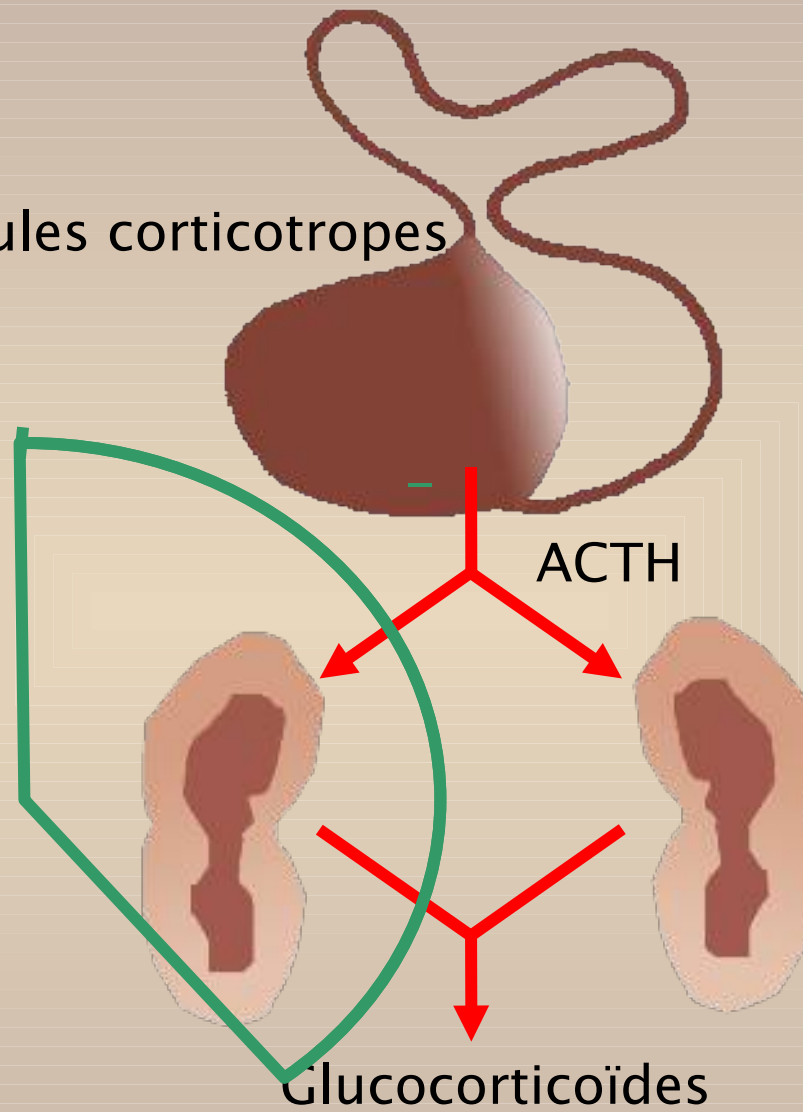
small, white, atrophic, purplish lines atrophic.

PHILADELPHIA & LONDON
I. B. LIPPINCOTT COMPANY



Aspects comparés du syndrome deushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Cellules corticotropes



Cortex surrénal

Glucocorticoïdes

Expression clinique très proche...



Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Estimation fréquence

Expression clinique / tests diagnostiques

Formes décrites / Phénotypage

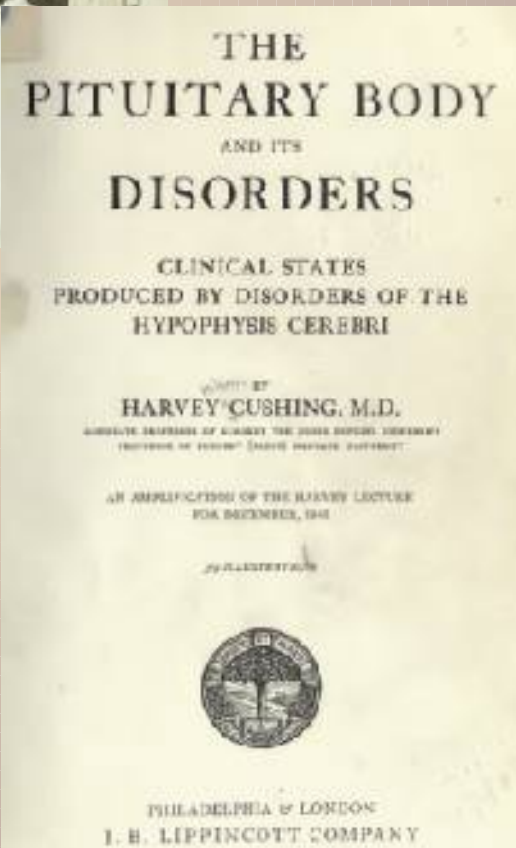
Un exemple d'AR homme - chien



FIG. 283. Case XLV. Showing small pituitary, multiple cysts, purplish lines atrophics.



<http://www.med.yale.edu/library/historical/cushing/hopkins.html>



Expression clinique très proche...



Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Estimation fréquence

Expression clinique / tests diagnostiques

Formes décrites / Phénotypage

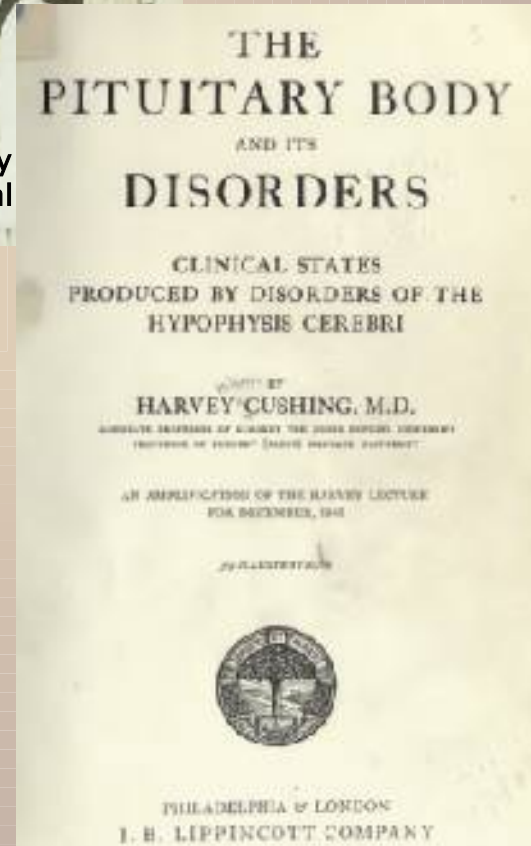
Un exemple d'AR homme - chien



FIG. 283. Case XLV. Showing small waist, multipity, cyanosis, purplish linea atrophica.



<http://www.med.yale.edu/library/historical/cushing/hopkins.html>



Expression clinique très proche...



Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Estimation fréquence

Expression clinique / tests diagnostiques

Formes décrites / Phénotypage

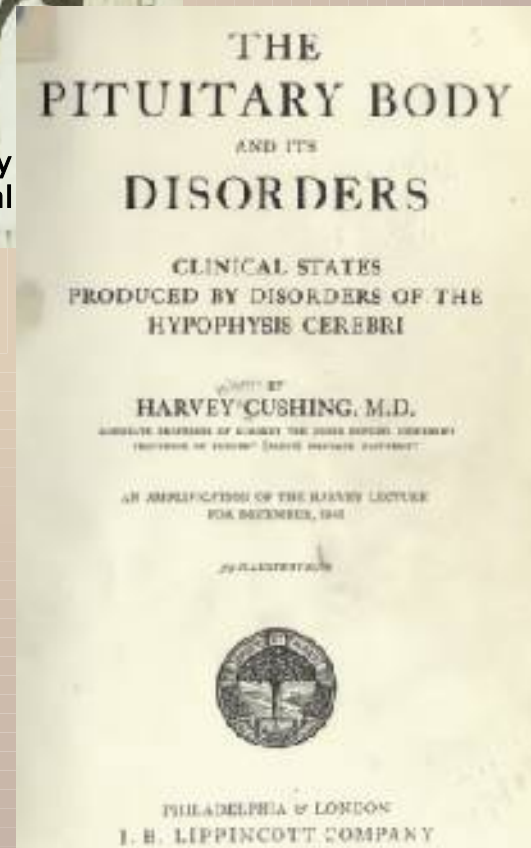
Un exemple d'AR homme - chien



FIG. 283. Case XLV. Showing small stature, multiplicity of freckles, purplish linea atrophica.



<http://www.med.yale.edu/library/historical/cushing/hopkins.html>





Aspects comparés du syndrome deushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Estimation fréquence

*Expression
clinique / tests
diagnostiques*

*Formes décrites /
Phénotypage*

*Un exemple d'AR
homme - chien*

Tests de confirmation



Aspects comparés du syndrome deushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Estimation
fréquence

Expression
clinique / tests
diagnostiques

Formes décrites /
Phénotypage

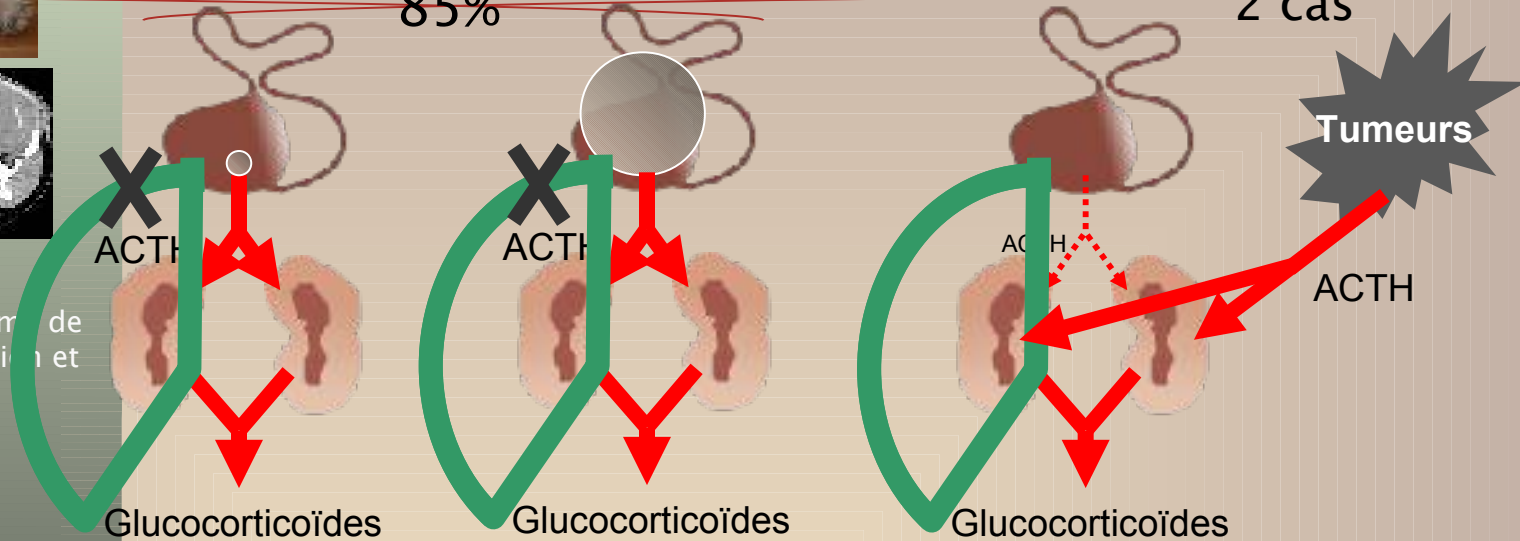
Un exemple d'AR
homme - chien

	Se	Spé
● Rapport Cortisol/Créatinine Urinaire	+++	-
● Stimulation ACTH	++	++
● Freinage dexamethasone dose faible	+++	++

Syndromes de Cushing ACTH-Dépendants

85%

2 cas



Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Estimation fréquence

Expression clinique / tests diagnostiques

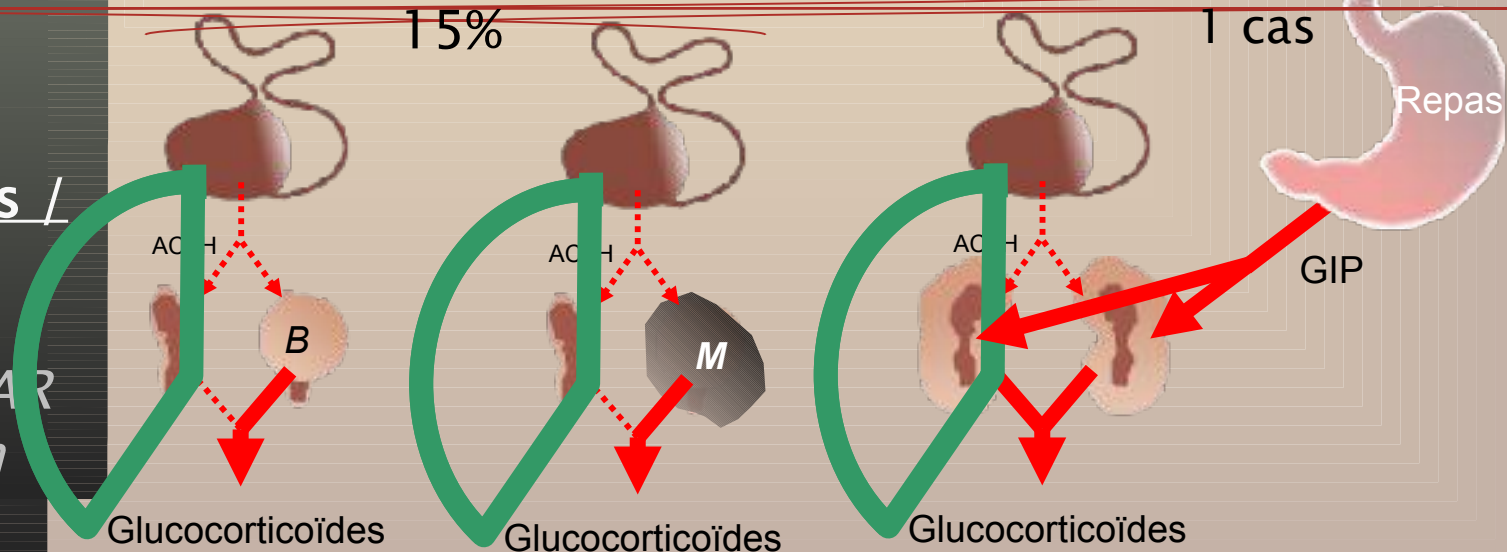
Formes décrites / Phénotypage

Un exemple d'AR homme - chien

Syndromes de Cushing ACTH-Indépendants

15%

1 cas



Repas

GIP

Détermination origine

- Explorations corticotropes
 - ✓ Freinages dexaméthasone
 - ✓ [ACTH]
- Examens d'imagerie
 - ✓ Echographie surrénales
 - ✓ Scanner surrénale / hypophyse

Particularités médecine vétérinaire !

Peu de redondance

Caractéristiques intrinsèques peu cernées



Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Estimation fréquence

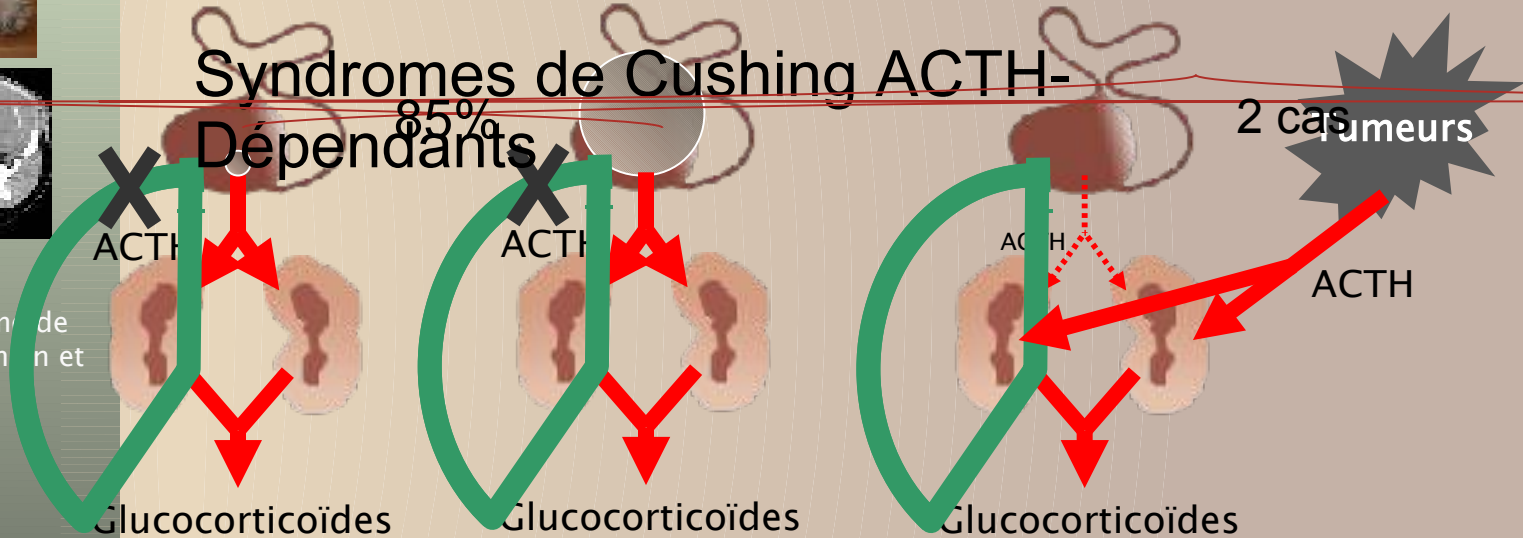
Expression clinique / tests diagnostiques

Formes décrites / Phénotypage

Un exemple d'AR homme - chien

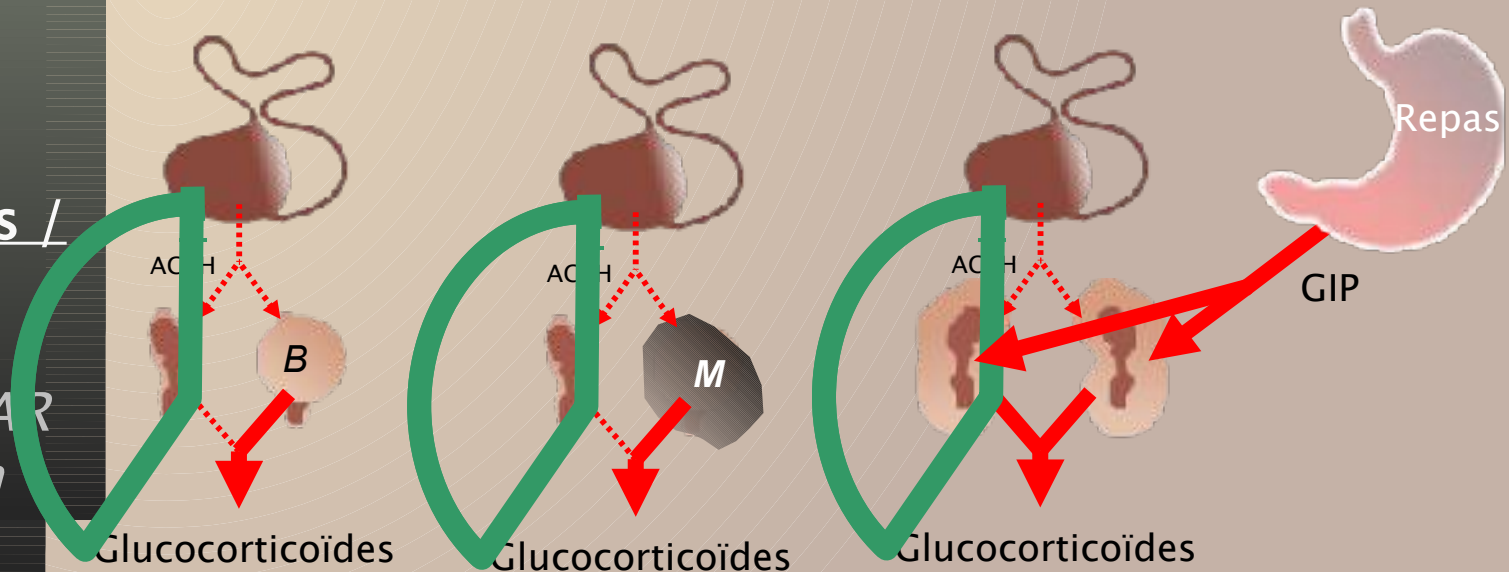
Syndromes de Cushing ACTH-Dépendants

85%



Syndromes de Cushing ACTH-Indépendants

15%



Détermination origine

- Explorations corticotropes
 - ✓ Freinages dexaméthasone
 - ✓ [ACTH]
- Examens d'imagerie
 - ✓ Echographie surrénales
 - ✓ Scanner surrénale / hypophyse

Particularités médecine vétérinaire !

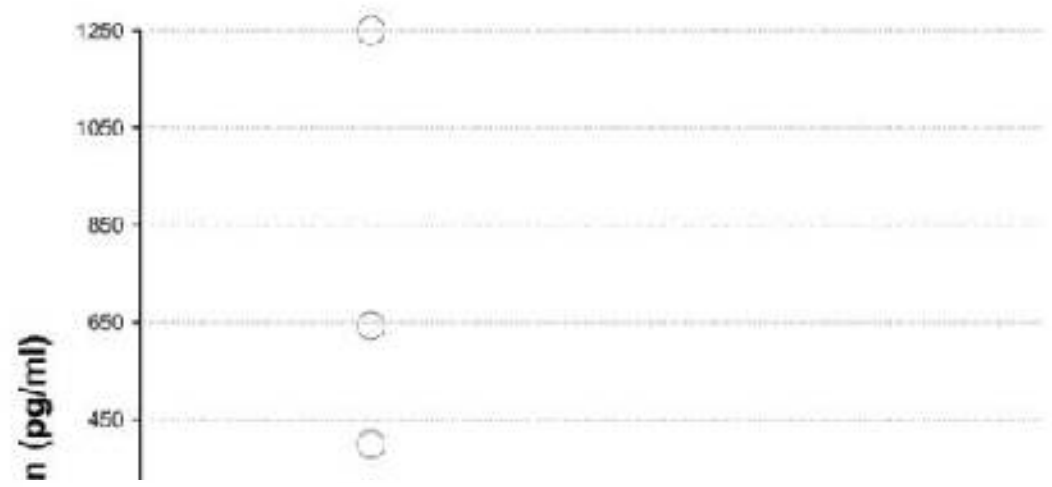
Peu de redondance

Caractéristiques intrinsèques peu cernées

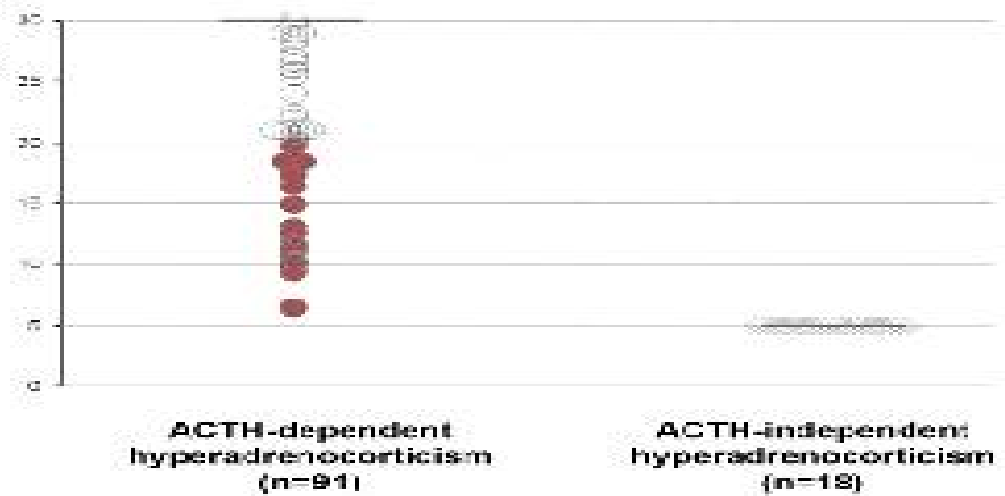
J Vet Int

Imm

M.I.R



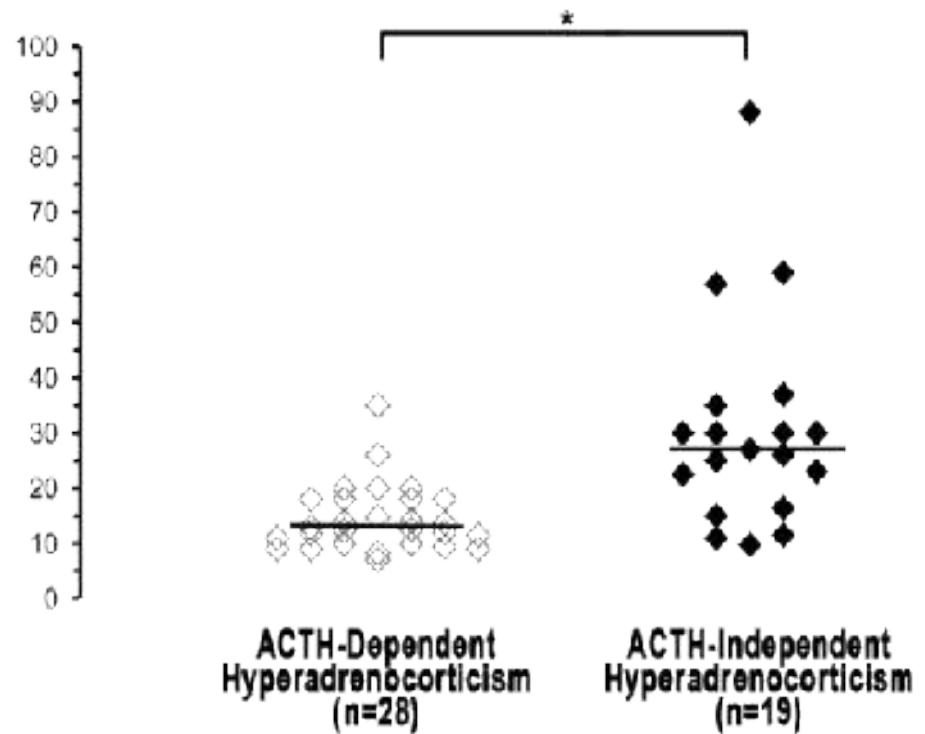
Plasma ACTH concentration (pg/ml)



Ultrasonography Criteria for Differentiating ACTH Dependency from ACTH Independency in 47 Dogs with Hyperadrenocorticism and Equivocal Adrenal Asymmetry

G. Benchekrout*, P. de Fornel-Thibaud*, M.I. Rodriguez Piñeiro, D. Rault, J. Besso, A. Cohen*, J. Hernandez, F. Stambouli, E. Gomes, F. Garnier, D. Begon, C. Maurey-Guenec, and D. Rosenberg

maximal thickness of the larger adrenal gland (mm)



Ultrasonography Criteria for Differentiating ACTH Dependency from ACTH Independency in 47 Dogs with Hyperadrenocorticism and Equivocal Adrenal Asymmetry

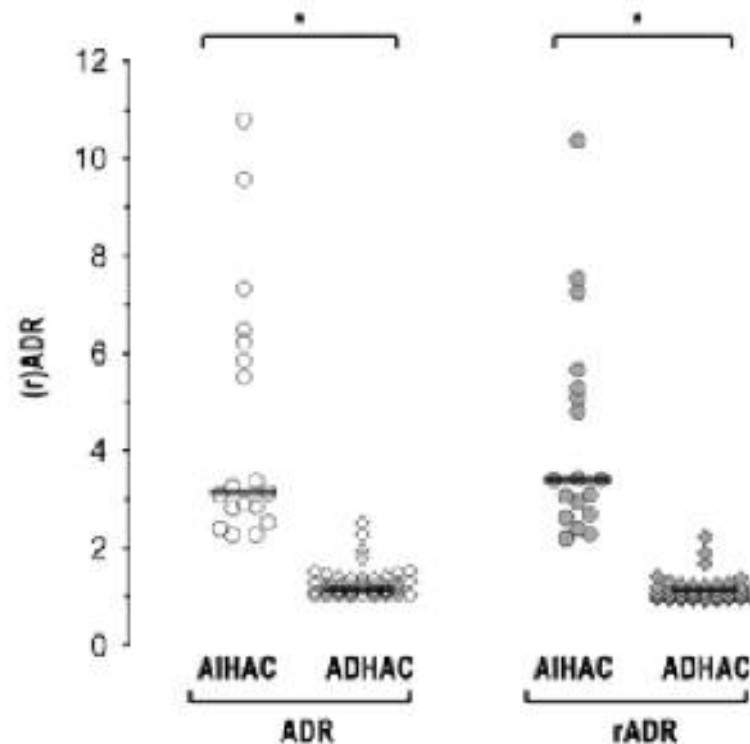
G. Benckroun*, P. de Fornel-Thibaud*, M.I. Rodriguez Piñeiro, D. Rault, J. Besso, A. Cohen*, J. Hernandez, F. Stambouli, E. Gomes, F. Garnier, D. Begon, C. Maurey-Guenec, and D. Rosenberg

J Vet Intern Med 2011;25:1066-1074

Use of Computed Tomography Adrenal Gland Measurement for Differentiating ACTH Dependence from ACTH Independence in 64 Dogs with Hyperadrenocorticism

M.I. Rodriguez Piñeiro, P. de Fornel-Thibaud, G. Benckroun, F. Garnier, C. Maurey-Guenec,

Bas
logical
ACTH
(AIHA
Obj
in ADI
Ani
Me
adrenal
Res
Overla
(rADR
interva
diagno
Con
minire
2.08 hi
Key



lio-
for
lan
dos
s
s of
ted.
ges
nce
AC
ter-
(>

INTRA- AND INTEROBSERVER VARIABILITY OF ULTRASONOGRAPHIC MEASUREMENTS OF THE ADRENAL GLANDS IN HEALTHY BEAGLES

VIRGINIE BARBERET, PASCALINE PEY, LUC DUCHATEAU, ANAIS COMBES, SYLVIE DAMINET, JIMMY H. SAUNDERS

Veterinary Radiology & Ultrasound, Vol. 51, No. 6, 2010, pp 656-660.

Papers

Papers

Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in healthy dogs: repeatability, reproducibility, observer-dependent variability, and the effect of bodyweight, age and sex

G. Morigato, C. Layssol-Lamour, F. Conchou, A. Diquelou, F. Raharison, J. Sautet, D. Concordet

Veterinary Record (2011) 130

February 5, 2011 |

Intraobserver and interobserver agreement, reproducibility, and accuracy of computed tomographic measurements of pituitary gland dimensions in healthy dogs

Rosemaria H. van der Vliet-Møjer, DVM, MVZ; Bjørn P. Møjer, DVM, PhD; George Voorhout, DVM, PhD

(Am. J. Vet. Res. 2008;69:1750-1755)

Impaired Processing of Proopiomelanocortin in Corticotroph Macroadenomas*

SARAH GIBSON, DAVID W. JONES, STEVEN H. GAUGHY, THOMAS L. JOHNSON, CHRISTOPH W. LEONHARDT, JAMES R. HODSON, JULIAN R. F. HAVILL, AND ANDREW WHITE

Endocrine Research Group, Department of Medicine, Institute of Endocrinology at CUH, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK; Department of Endocrinology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK; Department of Endocrinology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK; Department of Endocrinology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK; Department of Endocrinology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK; Department of Endocrinology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK; Department of Endocrinology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK

ABSTRACT

The ratio of ACTH precursors to ACTH in the plasma of patients with large pituitary adenomas is significantly lower than in patients with microadenomas. This study investigated whether this ratio is also lower in patients with large pituitary adenomas compared with patients with microadenomas. The study included 10 patients with large pituitary adenomas and 10 patients with microadenomas. The ratio of ACTH precursors to ACTH in the plasma of patients with large pituitary adenomas was significantly lower than in patients with microadenomas. This study suggests that the ratio of ACTH precursors to ACTH in the plasma of patients with large pituitary adenomas is significantly lower than in patients with microadenomas.

ACTH precursors are the products of the cleavage of proopiomelanocortin (POMC) into ACTH and other hormones. The ratio of ACTH precursors to ACTH in the plasma of patients with large pituitary adenomas is significantly lower than in patients with microadenomas. This study investigated whether this ratio is also lower in patients with large pituitary adenomas compared with patients with microadenomas. The study included 10 patients with large pituitary adenomas and 10 patients with microadenomas. The ratio of ACTH precursors to ACTH in the plasma of patients with large pituitary adenomas was significantly lower than in patients with microadenomas. This study suggests that the ratio of ACTH precursors to ACTH in the plasma of patients with large pituitary adenomas is significantly lower than in patients with microadenomas.

TABLE 2. ACTH precursor and ACTH concentrations in large pituitary tumors

Patient no.	ACTH precursors (pmol/L)	ACTH (pmol/L)	Ratio ACTH precursors/ACTH
1	1190	66	18
2	150	10	15
3	590	21	28
4	810	18	17
5	1990	11	181
6	3690	25	148
Microadenoma/ hyperplasia group	29 (9–104) ^{a,b}	7 (2–25) ^c	5 (0.7–18.5) ^b



Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Estimation fréquence

Expression clinique / tests diagnostiques

Formes décrites / Phénotypage

Un exemple d'AR homme – chien

High Plasma Proopiomelanocortin in Aggressive Adrenocorticotropin-Secreting Tumors*

MARIE-LAURE RAFFIN-SANSON, JEAN-FRANÇOIS MASSIAS, CHANTAL DUMONT, MARIE-CHARLES RATIX-DEMAY, MARIE-FRANÇOISE PROESCHEL, JEAN-PIERRE LUTON, AND XAVIER BERTAGNA

Groupe d'Etude en Physiopathologie Endocrinienne (M.-L. R.-S., J.-F.M., J.P.L., X.B.), INSERM UJF 9208, Institut Cochin de Génétique Métabolique, Université René Descartes; Malinckrodt Medical (C.D.), Bondoufle; Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles (M.-C. R.-D., M.F.P.), Hôpital Tenonnes, Paris, France

TABLE 1. Pituitary corticotroph macroadenomas with invasive features

Patient no.	age (yr)	ACTH (pg/ml.)	LPH (pg/ml.)	POMC (IU/ml)	POMC/ACTH	Invasion	Visual defects
1	17	2060		<50		Cavernous sinus invasion	Visual field 3rd
2	19	8000	11660	750	0.25	Local invasion and liver metastasis	Visual field 3rd
3	11	5730	13360	2000	0.40	Cavernous sinus invasion	Visual field 3rd
4	38	493	4000	700	1.42	Extension to cavernous sinus and left temporal lobe	none
5	58	132	686	260	1.97	Sphenoidal sinus invasion	none
6	45	373	2452	1600	4.29	Cavernous and sphenoidal sinus invasion	5th and 3rd
7	55	77	517	540	7.01	Cavernous sinus invasion	3rd
8	1.5	490		4200	10.50	Cavernous sinus invasion	?

Tumors are listed in increasing order of the POMC/ACTH ratio. Discordant LPH values (LPH/ACTH above 7) are indicated in bold letters. 3rd or 6th: 3rd or 6th cranial nerve palsy.

Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Estimation
fréquence

Expression
clinique / tests
diagnostiques

Formes décrites
Phénotypage

Un exemple d'AR
homme - chien



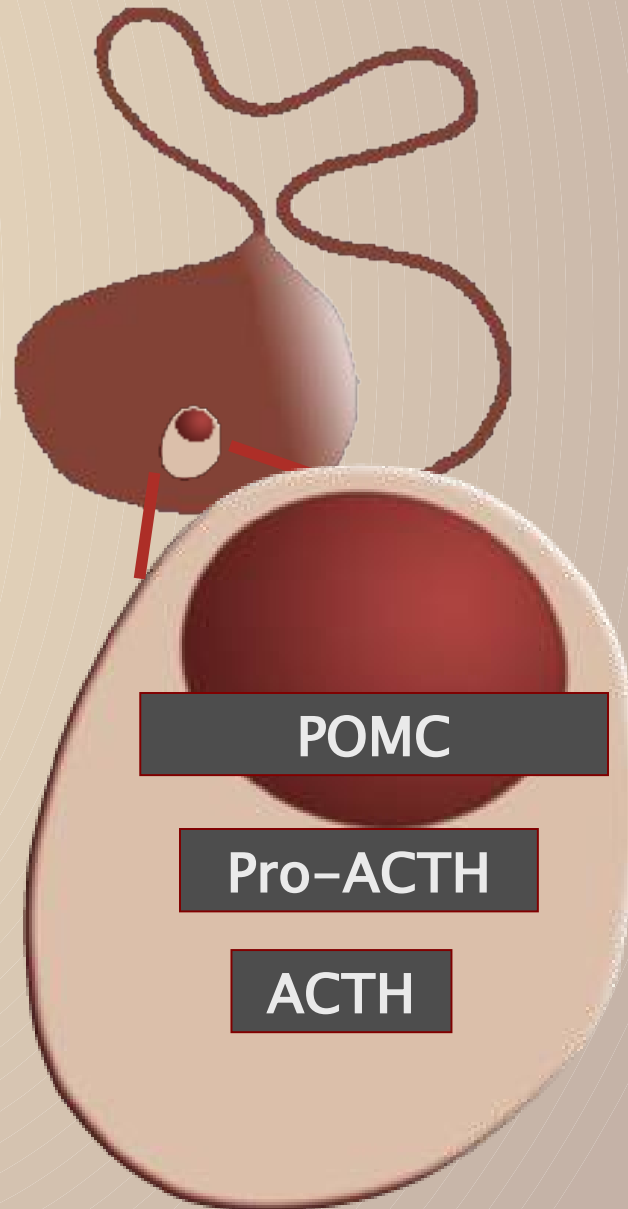
Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

*Estimation
fréquence*

*Expression
clinique / tests
diagnostiques*

*Formes décrites /
Phénotypage*

**Un exemple d'AR
homme - chien**



Cellule corticotrope

Plasma Pro-opiomelanocortin, Pro-adrenocorticotropin Hormone, and Pituitary Adenoma Size in Dogs with Cushing's Disease

Nicolas Granger, Pauline de Fornel, Patrick Devauchelle, Sophie Segond, Françoise Delisle, and Dan Rosenberg



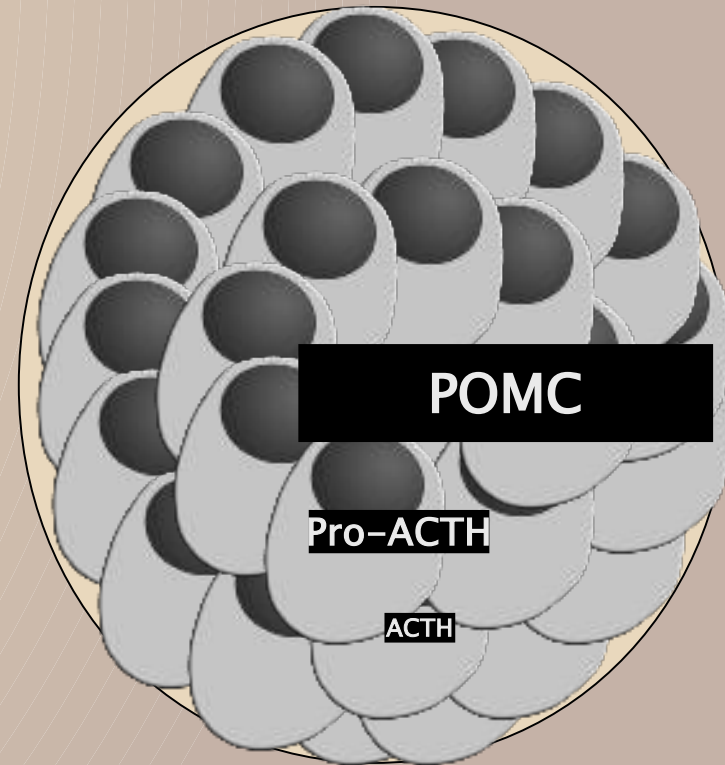
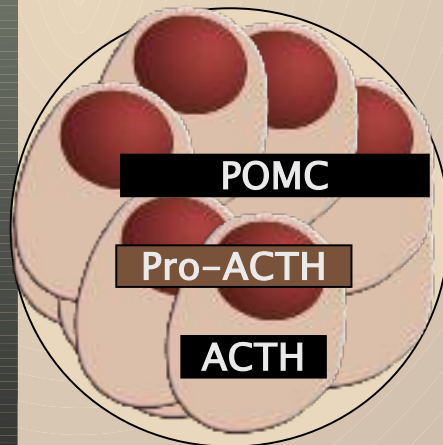
Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

*Estimation
fréquence*

*Expression
clinique / tests
diagnostiques*

*Formes décrites /
Phénotypage*

**Un exemple d'AR
homme - chien**



Plasma Pro-opiomelanocortin, Pro-adrenocorticotropin Hormone, and Pituitary Adenoma Size in Dogs with Cushing's Disease

Nicolas Granger, Pauline de Fornel, Patrick Devauchelle, Sophie Segond, Françoise Delisle, and Dan Rosenberg



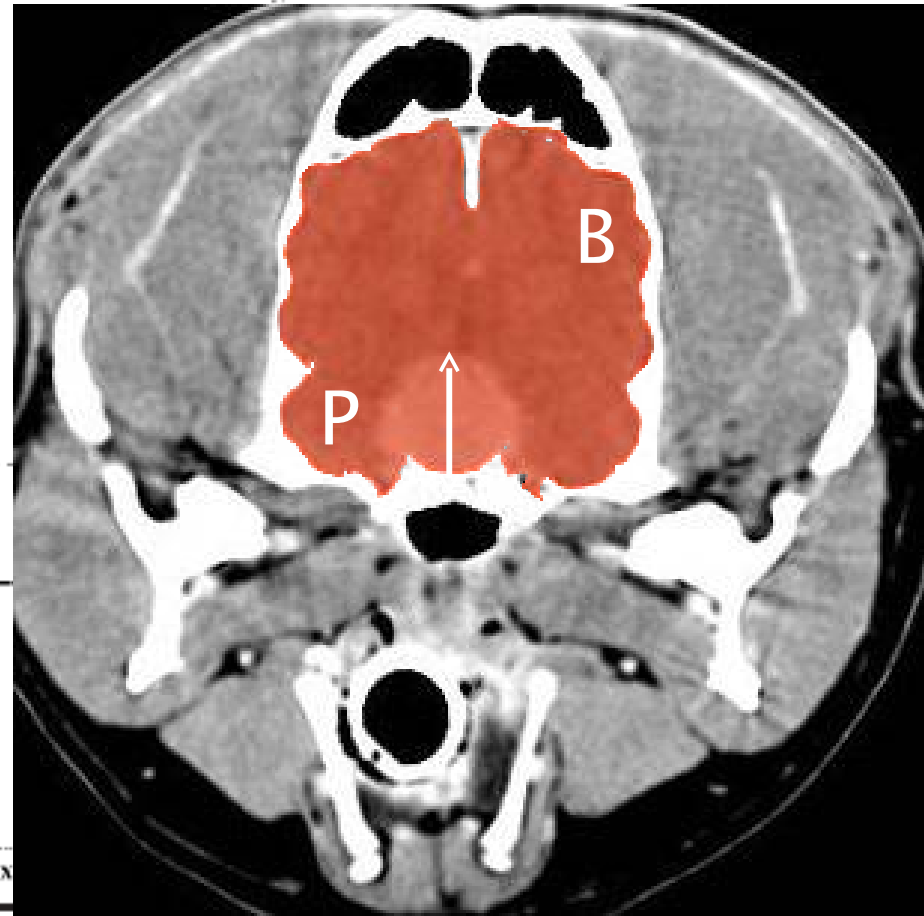
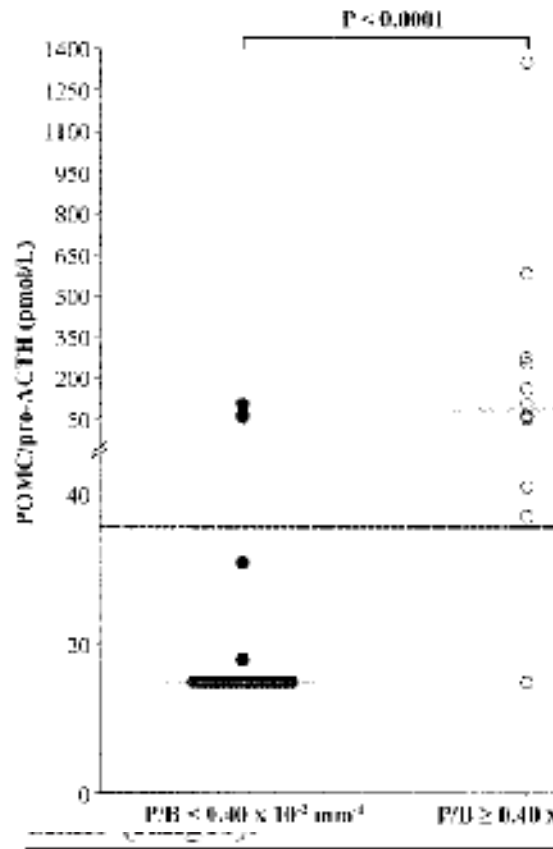
Aspects comparés du syndrome Cushing chez l'homme, le chien le cheval... le chien

Estimation fréquence

Expression clinique / tests diagnostiques

Formes décrites Phénotypage

Un exemple d'homme - chien



Group	ACTH precursor concentrations (pmol/L)	Pituitary tumor height (mm)	P/B ($\times 10^{-2} \text{ mm}^{-1}$)
1 (n = 22)	15 (15-108)	2 (1-6)	0.20 ^a (0.08-0.38)
2 (n = 14)	85 ^a (15-1350)	10 ^a (5-22)	0.74 ^a (0.40-2.09)



Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Estimation fréquence

Expression clinique / tests diagnostiques

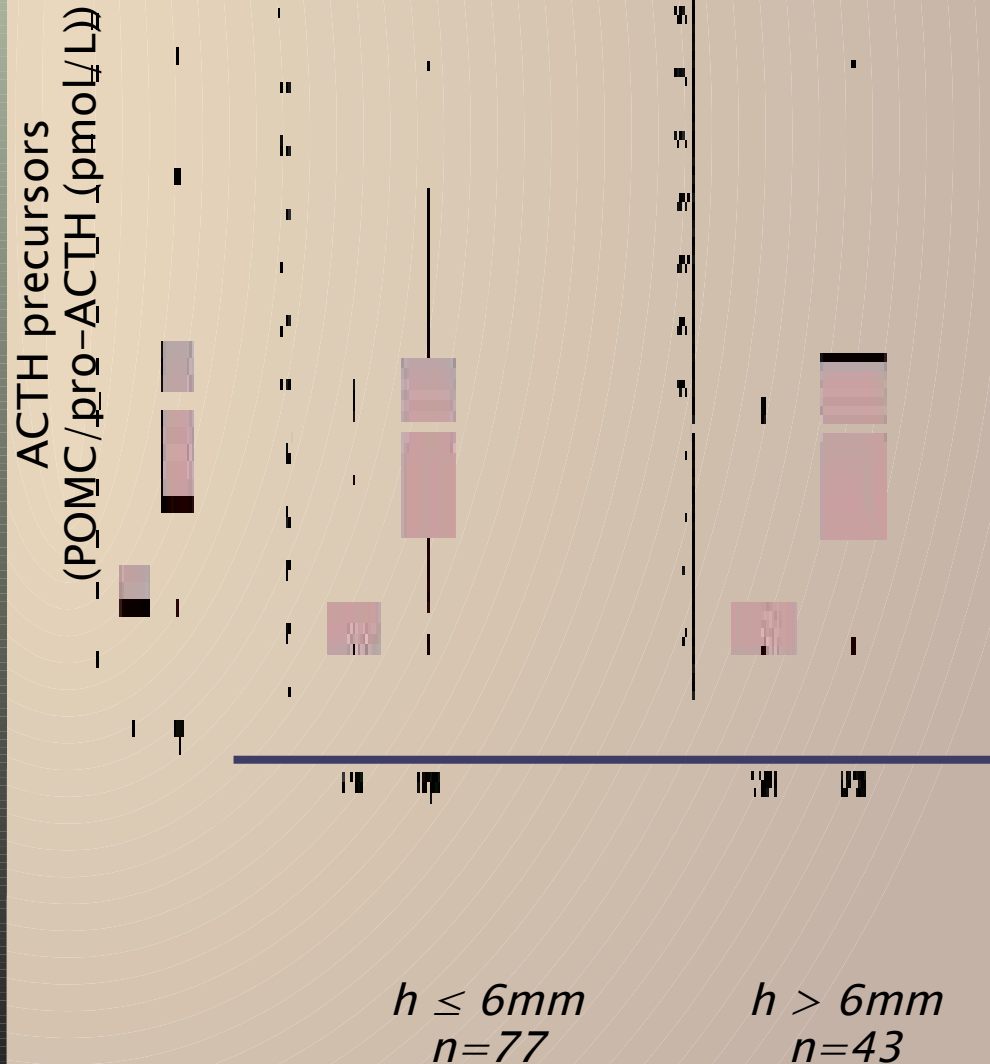
Formes décrites / Phénotypage

Un exemple d'AR homme - chien

Dépistage $h > 6\text{mm}$:

Se: 87% 95%CI(74-96%)

Sp: 69% 95%CI(58-78%)





Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

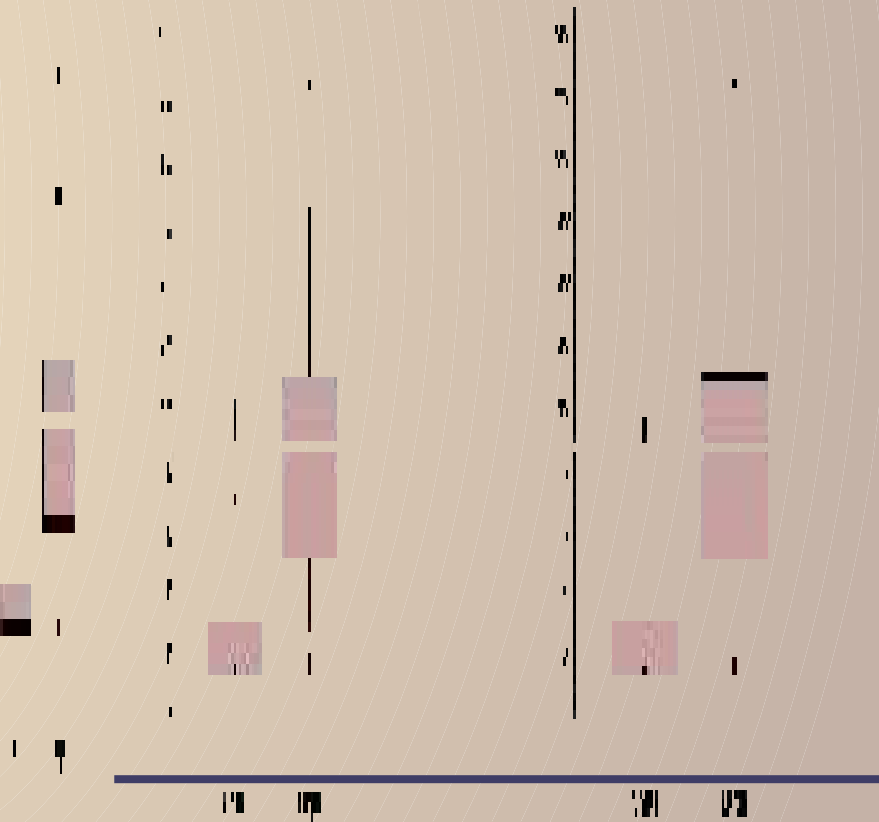
Estimation fréquence

Expression clinique / tests diagnostiques

Formes décrites / Phénotypage

Un exemple d'AR homme - chien

ACTH precursors
 (POMC/pro-ACTH (pmol/L))



$h \leq 6mm$
 $n=77$

$h > 6mm$
 $n=43$



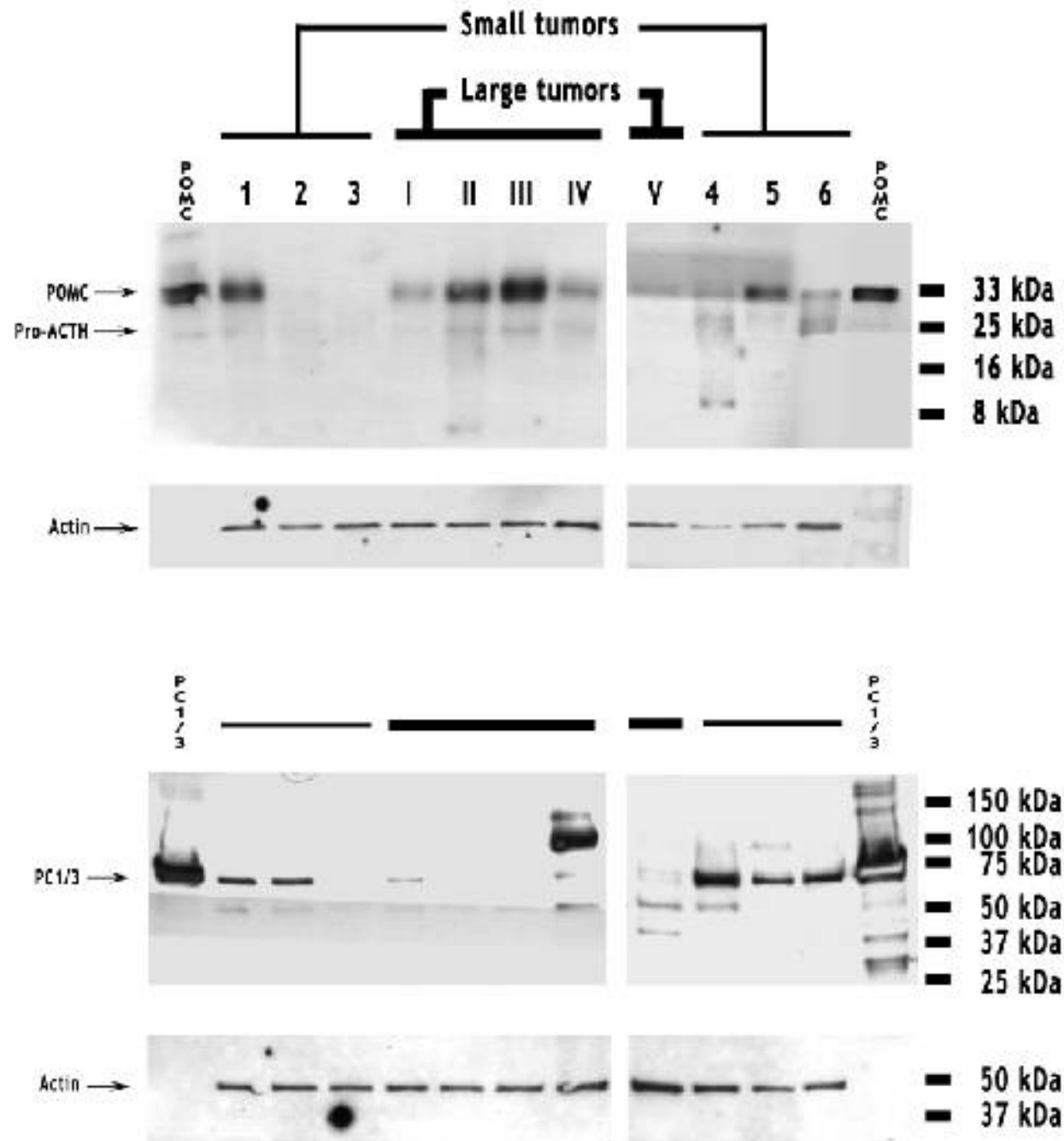
Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Estimation fréquence

Expression clinique / tests diagnostiques

Formes décrites / Phénotypage

Un exemple d'AR homme - chien



Conclusion

- Place du chien / séance pathologie comparée syndrome de Cushing
- Pertinence du modèle ?
 - ✓ Données encourageantes
 - Similitudes cliniques +++
 - Chien = processus accélérés
 - Diagnostic facile

Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Estimation fréquence

Expression clinique / tests diagnostiques

Formes décrites / Phénotypage

Un exemple d'AR homme - chien





Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Estimation
fréquence

Expression
clinique / tests
diagnostiques

Formes décrites /
Phénotypage

Un exemple d'AR
homme - chien



Remerciements

- Isabel Rodriguez Piñeiro
- Ghita Benchekroun
- Pauline de Fornel-Thibaud



Aspects comparés du syndrome de Cushing chez l'homme, le chien et le cheval... le chien

Estimation
fréquence

Expression
clinique / tests
diagnostiques

Formes décrites /
Phénotypage

Un exemple d'AR
homme – chien



Unité de médecine interne
Ecole Nationale
Vétérinaire d'Alfort,
Maisons-Alfort

- Christelle Maurey
- Ghita Benchekroun
- Pauline de Fornel-Thibaud
- Patrick Devauchelle

Unité de Biochimie
VetAgro Sup,
Marcy-l'Etoile



Centre Anticancéreux
Vétérinaire, Maisons-Alfort

- Françoise Delisle
- Pauline de Fornel-Thibaud



- François Garnier
- Benoît Rannou

Financements :

- Intervet/Schering-Plough Animal Health, Intervet Pharma R et D SA, Beaucouzé, France
- Direction Générale de l'Enseignement et de la Recherche (Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la Pêche et des Affaires rurales)
- Barrié de la Maza Foundation (A Coruña-Espagne)
- Consellería de Innovación e Industria (Xunta de Galicia-Espagne)

Universita` di Bologna,
Ozzano dell'Emilia, Italie

- Federico Fracassi



Unité de médecine interne
Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse,
Toulouse

- Olivier Dossin

